

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-298061

(43)Date of publication of application : 10.11.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/20

A61J 3/10

(21)Application number : 09-107991

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 25.04.1997

(72)Inventor : NAKAJIMA KINGO
KOIDA YOSHIYUKI
UEHARA TOMOYUKI
SUGIMOTO MASAOKI

(54) SHAPED PREPARATION AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To efficiently and successively produce a shaped preparation hardly causing adhesion of a shaped material to a forming machine by mixing a specific additive with a lubricant, forming the mixture and thereafter shaping a pharmaceutical prescript component.

SOLUTION: This method for producing a shaped preparation comprises a step for mixing a fluidizing agent with a lubricant, a step for shaping the mixture (the first forming) and a step for shaping a pharmaceutical prescript component (the second forming) after discharging the shaped product of the first forming. The method is most effectively carried out by alternatively and successively carrying out the shaping. The fluidizing agent is exemplified by a crystalline cellulose, lactose, sucrose, mannitol, calcium phosphate and calcium citrate. The lubricant is preferably an alkaline earth stearate. The mixing proportion of the lubricant to the fluidizing agent is 1 pt.wt. lubricant to 2-20 pts.wt. fluidizing agent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.09.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3296412

[Date of registration] 12.04.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-298061

(43)公開日 平成10年(1998)11月10日

(51)Int.Cl.⁵
A 6 1 K 9/20
A 6 1 J 3/10

識別記号

F I
A 6 1 K 9/20
A 6 1 J 3/10

A
E
A

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平9-107991

(22)出願日 平成9年(1997)4月25日

(71)出願人 000002956
田辺製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(72)発明者 中島 欣吾
大阪府交野市星田山手3-11-10
(72)発明者 鯉田 義之
大阪府交野市天野が原町2-36-6
(72)発明者 上原 朋之
大阪府豊中市城山町1-9-20-508
(72)発明者 杉本 昌陽
兵庫県伊丹市大鹿2-4-1-303
(74)代理人 弁理士 箕浦 繁夫

(54)【発明の名称】 成型製剤及びその製法

(57)【要約】

【課題】 滑沢剤の流動性を改善し、効率よく成型製剤を製造する方法を提供する。

【解決手段】 滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機で成型（一次成型）し、一次成型物を排出したのち、滑沢剤の付着した該成型機で薬物処方成分を成型（二次成型）することにより、薬物処方成分中に滑沢剤を添加しなくても効率よく成型製剤が得られる。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機で成型し、成型物を排出したのち、該成型機で薬物処方成分を成型することを特徴とする成型製剤の製法。

【請求項2】 流動化剤が、結晶セルロース、乳糖、白糖、マンニトール、リン酸カルシウムおよびクエン酸カルシウムから選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の成型製剤の製法。

【請求項3】 滑沢剤がステアリン酸アルカリ土類金属塩である請求項1又は2記載の成型製剤の製法。

【請求項4】 滑沢剤と流動化剤との混合比率が、滑沢剤1重量部に対し、流動化剤が2～20重量部である請求項1、2又は3記載の成型製剤の製法。

【請求項5】 成型機が多層錠剤機または複式錠剤機である請求項1、2、3又は4記載の成型製剤の製法。

【請求項6】 請求項1、2、3、4又は5記載の製法により得られる成型製剤。

【請求項7】 滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機で成型し、成型物を排出したのち、該成型機に薬物および加湿により成型可能に湿潤しかつ加湿後の乾燥により形状を維持する物質からなる薬物処方成分を供給して成型し、得られた成型物を加湿後乾燥することを特徴とする口腔内速崩壊性製剤の製法。

【請求項8】 滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機で成型し、成型物を排出したのち、該成型機に薬物およびアルコール可溶性結合剤からなる薬物処方成分を供給して成型し、得られた成型物をアルコールで湿潤させた後、該アルコールを除去することを特徴とする口腔内速崩壊性製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、障害を生じることなく高速で連続的に薬物処方成分を成型する方法および該方法により得られる成型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品錠剤の製造時、打錠障害の防止のため、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を使用するのが技術常識であり、多くは滑沢剤を薬物処方成分と共に混合して打錠している。しかし、滑沢剤を多量に使用すると錠剤の崩壊時間、溶出速度が著しく遅くなり、極端な場合、錠剤が数時間にもわたって崩壊しない場合もある。

【0003】このため、滑沢剤を圧縮成型機側に付着させて成型する方法が考えられ、例えば、大塚ら（第11回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集（1994年）、137頁）は、オートグラフの臼と杵にステアリン酸マグネシウムを予め塗布した後、薬物処方成分を圧縮成型することにより、薬物処方成分に滑沢剤を添加して得られる錠剤に比べ硬度が高く、しかも溶出速度が極めて速い錠剤を得ている。しかしながら、この方法は、

2

1錠ごとにオートグラフの臼と杵に滑沢剤を塗る必要があるため、工業的な製法とはなりえない。

【0004】また、打錠機の上杵・下杵または上杵・下杵及び臼に滑沢剤の粉を噴射した後、薬物処方成分を臼内に充填し圧縮成型する方法（特公昭41-1273、特開昭48-20103など）も知られている。この方法は微粒子である滑沢剤をスプレーするため滑沢剤の周辺への飛散、ノズルのつまり、スプレーした滑沢剤を回収するには大きな装置が必要であるなどの問題に加え、滑沢剤が均一に杵や臼に付着せず、下杵付近に不要の滑沢剤が多く残るため多量の滑沢剤が必要であるなどの問題点もある。

【0005】更に、潤滑剤を圧縮成型機で圧縮した後、押型壁に残る潤滑剤を利用して加工物質を圧縮成型する方法も知られている（特公昭47-31827号）。しかしこの方法は、セラミックや酸化ウランなどのペレット化技術であるため、医薬品の製造に適用するには問題がある。すなわち、医薬品錠剤において通常使用されるステアリン酸アルカリ土類金属塩などの滑沢剤は、単独では流動性が悪く、打錠機への安定した供給は困難であり、さらに、たとえ供給できたとしても、これら滑沢剤を単独で打錠すると滑沢剤が大量に杵に付着し、ひどい場合には杵上に固着してしまい、続く薬物処方成分の打錠に障害をきたすおそれがある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、滑沢剤の流動性を改善し、効率よく成型製剤を製造することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、滑沢剤単独では流動性が悪く、連続打錠において滑沢剤のみを打錠機に供給するのは困難であるが、結晶セルロース等と滑沢剤と混合した場合には格段に流動性が改善されること、該混合物を打錠すると、滑沢剤が打錠機の杵、臼の表面に適度に付着すること、該打錠機で薬物処方成分を打錠することにより、処方成分中に滑沢剤を添加しなくても打錠障害を起こすことなく製錠できることを見出した。

【0008】更に、本方法により得られた錠剤は、薬物処方成分中に滑沢剤を添加して打錠して得た錠剤に比べ、滑沢剤による崩壊、溶出の遅延がなくなることを見出した。

【0009】すなわち、本発明は、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機で成型し、成型物を排出したのち、該成型機で薬物処方成分を成型することを特徴とする成型製剤の製法及び該製法により得られる成型製剤である。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の方法は、滑沢剤と流動化剤との混合物の成型機による成型（以下、一次成型）

と、一次成型による成型物を排出したのち該成型機で薬

(3)

物処方成分を成型（以下、二次成型）することからなるが、一次成型において使用される滑沢剤としては、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの高級脂肪酸またはそのアルカリ土類金属塩、軟質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素、タルクなどのケイ素化合物、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプンなどのデンプン類、ショ糖脂肪酸エステルなどがあげられる。なかでも、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどのステアリン酸アルカリ土類金属塩が好ましい。

【0011】また、滑沢剤と混合する流動化剤としては、経口投与用製剤に通常用いられる製剤添加物であって流動性に優れた粉体であれば特に制限されない。流動性に優れた粉体とは、例えば、注入法により測定した安息角が 60° 以下、好ましくは 40° 以下の粉体を意味し、このような粉体であれば、製剤添加物そのままであっても、粉碎、造粒したものであっても、さらにはこれらを混合したものであってもよい。滑沢剤との混合性の面からは、該流動化剤の粒度は、粒子径が $5\sim 2000\mu\text{m}$ の範囲内であることが好ましく、さらに好ましくは $50\sim 750\mu\text{m}$ の範囲内である。また、成型手段として圧縮成型法を用いる場合には、圧縮成型性に優れたものであることがより好ましい。

【0012】上記条件を満たすものであれば、いかなる製剤添加物であっても流動化剤として好適に用いることができるが、製剤添加物をそのままで用いることができれば、粉碎や造粒などの操作が必要なく、とくに好ましい。このような製剤添加物としては、例えば、結晶セルロース、乳糖、白糖、マンニトール、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウムなどがあげられ、これらは入手容易であり、流動性、圧縮成型性、滑沢剤との混合性に優れており、中でも結晶セルロース、乳糖が最も好ましい。

【0013】また、そのままでは流動性、滑沢剤との混合性、圧縮成型性などに問題がある場合であっても、粉碎または造粒することによりそれらは改善することが可能である。

【0014】粉碎は、ジェットミル、ハンマーミル、ボールミル、振動ボールミル、ピンミルなどを用いて、常法により実施することができる。

【0015】造粒も既知の方法、例えば攪拌造粒、押し出し造粒、流動層造粒、転動流動層造粒などの湿式造粒、ローラーコンパクター及びロールグラニューレーターなどによる乾式圧縮造粒などにより好適に実施することができる。また、造粒に際しては、必要に応じポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デキストリンなどの結合剤を添加してもよい。

【0016】一次成型において、滑沢剤と流動化剤との

比率は、成型方法、成型に用いる成型機の種類、滑沢剤、流動化剤の種類、薬物処方成分の性質などによって変動するが、滑沢剤の流動性を改善し成型機への供給を良好にすること、成型後の成型物排出が容易であること、かつ成型物排出後の成型機内部の表面、例えば打錠機であれば臼、杵などの表面に二次成型物が付着せず、効率的に成型しうる程度に滑沢剤が付着するような比率であればよく、特に限定されない。

【0017】かかる比率は当業者であれば、実際に適宜試みに成型し、一次成型物、二次成型物及び成型機の状態を確認すればよく、容易に決定することができるが、一例をあげるとすれば、例えば滑沢剤1重量部に対し流動化剤が約 $2\sim 20$ 重量部の範囲内が好ましく、さらに好ましくは約 $2\sim 10$ 重量部の範囲内である。

【0018】上記の成分を使用した一次成型は、固形製剤の成型に際して通常用いられる手段および条件で行うことができる。成型手段としては、例えば打錠、ロール圧縮などの圧縮成型方法のほか、鋳型成型などの圧縮を伴わない成型方法であってもよい。本発明の方法は、滑沢剤を成型機の内部表面に残留させて、二次成型物の付着を防止しようとするものであるから、この目的にかなう方法であれば、何ら制限を受けない。

【0019】また、圧縮成型による場合には、その圧縮圧力は成型機の内部表面に二次成型物の付着を防止できる程度に滑沢剤が残留し、かつ一次成型物の排出に困難をきたさない範囲の圧力であればよい。該圧力の例を打錠機を例にとりより具体的に説明するとすれば、例えば約 $0.01\sim 5000\text{kg}/\text{cm}^2$ 、好ましくは約 $0.1\sim 4000\text{kg}/\text{cm}^2$ 、より好ましくは約 $1\sim 3000\text{kg}/\text{cm}^2$ 、とりわけ好ましくは約 $5\sim 2000\text{kg}/\text{cm}^2$ であり、約 $10\sim 1000\text{kg}/\text{cm}^2$ が最も好ましい。

【0020】なお、本発明方法においては、一次成型という表現は使用しているが、一次成型物は必ずしも排出したのち、明確な形状を維持するようなものである必要はなく、成型機の内部表面に上記したように滑沢剤が二次成型容易なように残留する限り、排出と同時に崩壊するようなものであっても、これを含むものである。

【0021】かくして一次成型された成型物は排出され、二次成型が行われる。二次成型は、通常の成型手段、条件で容易に実施することができるが、本発明方法においては、既に述べたとおり、一次成型により滑沢剤が成型機の内部表面に残留しているため、滑沢剤を使用する必要がある。また本発明方法によれば、滑沢剤を含む薬物処方成分でも、より効率的に成型できるので、何ら支障がない。

【0022】二次成型は、目的とする薬物、各種製剤添加物（賦形剤、結合剤、崩壊剤など）からなる薬物処方成分を、成型機に供給して一次成型と同様、固形製剤の成型に際して用いられる手段および条件で行うことができる。

(4)

5

【0023】薬物としては、経口投与可能な薬物であれば特に限定されない。例えば化学療法剤、抗生物質、呼吸促進剤、鎮咳去たん剤、抗悪性腫瘍剤、自律神経用薬剤、精神神経用薬剤、局所麻酔剤、筋弛緩剤、消化器用薬剤、抗ヒスタミン剤、中毒治療剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、強心剤、不整脈治療剤、利尿剤、血管拡張剤、抗脂血剤、滋養強壮剤、抗凝血剤、肝臓用薬剤、血糖降下剤、血圧降下剤等種々の薬物があげられる。

【0024】製剤添加物としては、特に制限されず固形製剤として使用しうるものは全て好適に使用することが出来る。かかる添加物としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロースなどの賦形剤、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤、更にはリン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、或いはオレンジ、ストロベリーなどの香料、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用黄色4号、アルミニウムキレートなどの着色剤、サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸などの矯味剤、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤が上げられる。

【0025】なお、滑沢剤は、製剤の目的に応じて全く配合しない状態から適当量を配合した状態まで、種々の状態を選択することが出来る。

【0026】供給される薬物処方成分中には造粒顆粒が含まれていてもよく、造粒は既知の方法、例えば攪拌造粒、押し出し造粒、流動層造粒、転動流動層造粒などの湿式造粒の他、白糖、結晶セルロースなどの不活性な担体上に薬物を被覆していくレイヤリング造粒、加熱により溶融するワックス類を用いる加熱溶融造粒、乾式圧縮造粒などにより好適に実施することができる。

【0027】更に、成型時の薬物処方成分は、水分や各種溶媒を含まない状態であっても、また含む状態であってもよい。

6

【0028】成型手段としては、一次成型と同一の手段で行えばよい。

【0029】成型手段が圧縮成型による場合、その圧縮圧力を打錠機を例にとりより具体的に説明するとすれば、例えば約0.01~5000kg/杵、好ましくは約0.1~4000kg/杵、より好ましくは約1~3000kg/杵、とりわけ好ましくは約5~2000kg/杵であり、約10~1000kg/杵が最も好ましい。

10 【0030】本発明の方法は、一次および二次成型を交互に連続して行うことが最も効果的であることから、打錠機を用いる場合には、通常の打錠機よりも多層錠剤機（煙鐵工所の積層打錠機、菊水製作所の三層回転式錠剤機）及び複式錠剤機（煙鐵工所の複式打錠機、菊水製作所の複式超強圧回転式粉末成型機）などを用いた方が効率的である。

【0031】複式錠剤機を用いる場合には、一方の圧縮部位（以下、圧縮部位Aと称す）に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し、もう一方の圧縮部位（以下、圧縮部位Bと称す）に薬物処方成分を供給して操作すればよい。圧縮部位Aに供給された滑沢剤と流動化剤との混合物は、圧縮成型され（一次成型）、この際臼と杵の表面に滑沢剤が付着する。一次成型物は直ちに排出され回収される。続いて滑沢剤が付着した臼中に薬物処方成分が供給され、圧縮部位Bにおいて圧縮成型される（二次成型）。二次成型物、すなわち目的錠剤は直ちに排出され回収される。そして、再び圧縮部位Aに滑沢剤と流動化剤との混合物が供給され、上記のサイクルが繰り返される。

30 【0032】多層錠剤機として三層錠剤機を用いる場合には、予備圧縮部位2カ所、主圧縮部位1カ所の3カ所ある圧縮部位のうち、2カ所の予備圧縮部位のいずれかに1カ所に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し、主圧縮部位に薬物処方成分を供給して操作すればよい。例えば、第一の予備圧縮部位に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し、第二の予備圧縮部位には何も供給せず、主圧縮部位に薬物処方成分を供給した場合について以下に説明する。第1の予備圧縮部位に供給された滑沢剤と流動化剤との混合物は、圧縮成型され（一次成型）、この際臼と杵の表面に滑沢剤が付着する。一次成型物は直ちに排出され回収される。続く第二の予備圧縮部位では何も供給されず、主圧縮部位で薬物処方成分が供給され、圧縮成型される（二次成型）。二次成型物、すなわち目的錠剤は直ちに排出され回収される。そして、再び第一の予備圧縮部位に滑沢剤と流動化剤との混合物が供給され、上記のサイクルが繰り返される。

50 【0033】上記装置を用いれば、同じ杵と臼で常に滑沢剤と流動化剤との混合物と薬物処方成分が交互に打錠されるので、常に滑沢剤の付着した杵と臼で薬物処方成分が打錠され、処方成分中に滑沢剤を添加しなくても打

(5)

7

錠障害を起こすことなく連続打錠が可能である。

【0034】また、回収した一次成型物、すなわち滑沢剤と流動化剤との混合物の圧縮成型物は、そのまま廃棄してもよいが、粉碎して再利用した方が経済的にも好ましい。

【0035】本発明により得られた薬物含有錠は、そのまま素錠として経口投与可能であるが、必要に応じ、糖衣、フィルムコーティング、圧縮コーティングなどを施してもよく、これらはいずれも常法により実施することができる。

【0036】さらに本発明の方法は、成型工程を含むものであれば、いかなる製剤の製造にも適用することが可能であるが、とりわけ、最近注目されている口腔内速崩壊性製剤の製造に際して非常に有効である。すなわち、このような口腔内速崩壊性製剤は、口中で非常に短時間で溶解する必要があるため、滑沢剤を処方成分中には配合しがたいが、本発明の方法によれば、成型した固形製剤の表面にのみ薄く滑沢剤の層が形成されているため、連続成型に支障がなく、かつ溶解速度にも全く影響しない。

【0037】かかる口腔内速崩壊性製剤としては、

(a) 薬物処方成分を成型したのち加湿し乾燥する方法により得られる製剤であっても、(b) 適度に湿潤させた薬物処方成分を成型後乾燥する方法により得られる製剤であっても、いずれも好適に本発明と組み合わせることができる。

【0038】(a) 法について具体的に説明すると、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して一次成型し、成型物を排出する。続いて薬物処方成分を成型機に供給し、低密度に二次成型したのち、成型物を加湿下に維持し、乾燥することにより口腔内速崩壊性製剤が得られる。

【0039】薬物処方成分としては、薬物および加湿により成型可能に湿潤し、かつ加湿後の乾燥により形状を維持する物質（以下、単に湿潤物質という）からなる混合物を用いるのが好ましい。かかる混合物は、必要に応じ常法により造粒されていてもよい。

【0040】湿潤物質としては、かかる性状を有する糖類、糖アルコールまたは水溶性高分子物質があげられ、糖類としては、ブドウ糖、果糖、乳糖、白糖などの単糖類または少糖類があげられ、糖アルコールとしては、マンニトール、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール、キシリトールなどがあげられ、水溶性高分子物質としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストリン、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコールなどがあげられる。このうち、特に、ブドウ糖、白糖、マンニトール、キシリトール、デキストリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましい。

8

【0041】これらの物質は、通常、製剤の分野で使用される程度のグレードのものであればよく、特に限定されない。またこれらの湿潤物質は単独または任意の割合で混合して用いることもできる。

【0042】これらの湿潤物質には、当然のことながら、それぞれ吸湿性に強弱があり、例えば、ブドウ糖、果糖、白糖、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、デキストリン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコールなどは強く、マンニトール、エリスリトールなどは比較的弱いので、これらを適宜組み合わせることによって、好適な製剤とすることができる。

【0043】例えば、吸湿性の強い物質を多くすれば成型性に優れ、かつ強固な製剤を得ることができ、また吸湿性の弱い物質を多くすれば、速く崩壊する製剤とすることができる。

【0044】湿潤性物質を複数組み合わせる使用する場合の比較的好ましい組合わせとしては、例えばブドウ糖、果糖、白糖などの単糖類または少糖類とマンニトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコールの組合わせ、単糖類または少糖類とポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコールなどの水溶性高分子物質の組合わせ、糖アルコールと水溶性高分子物質の組合わせなどがあげられる。

【0045】更に、より好ましい組合わせをあげるとすれば、例えば、マンニトール／白糖、エリスリトール／ブドウ糖、マンニトール／マルチトール、キシリトール／ポリビニルピロリドン、マンニトール／ポリビニルピロリドン、エリスリトール／白糖、キシリトール／ポリビニルピロリドンなどをあげることができる。これらは、2成分に限られることなく、何成分であっても配合して使用することが出来る。例えば、3成分の組合わせをあげるとすれば、好ましいものとして、マンニトール・エリスリトール・白糖、マンニトール・エリスリトール・ポリビニルピロリドンなどあげることが出来る。とりわけ、単糖類、少糖類または糖アルコールは水に対する挙動が類似するものが多く、同じカテゴリーに属するものであれば、容易に配合の変更や追加を行うことが出来る。

【0046】また、上記の成分、すなわち薬物と湿潤物質以外に、製剤技術の分野で汎用される添加物を添加することが出来る。

【0047】かかる添加物としては、前記の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤、香料、着色剤、甘味剤、矯味剤、溶解補助剤を上げられる。

【0048】これらの成分は、口腔内速崩壊性製剤の崩壊性と成型性を損なわない範囲であれば、適宜、任意の量を単独あるいは混合して使用することができ、例えば乳糖／白糖／ステアリン酸マグネシウム、マンニトール／トウモロコシデンプン／ポリビニルピロリドン／オレ

(6)

9

ンジ香料などあげることが出来る。

【0049】薬物と湿潤物質の配合比率は、特に限定されないが、薬物の水に対する溶解度のバラエティを考慮すれば、湿潤物質1重量部に対して薬物が約0.00001～約3重量部含まれていればよく、とりわけ約0.0001～約1重量部含まれているのが好ましい。

【0050】成型は、成型物が低密度を維持しつつ所望の形状となるよう本発明の成型法により実施することができる。具体的には、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して一次成型し、成型物を排出したのち、薬物、湿潤物質及びその他の製剤添加物を混合した混合物を成型機に供給し、二次成型すればよい。成型手段として圧縮成型法を用いる場合には、例えば、約1000kg/枠以下、好ましくは約0.01kg～500kg/枠程度の範囲の圧力で適宜選択することができ、圧力は、密度を所望の範囲に維持しつつ、配合される薬物と湿潤物質の成型維持力と崩壊性を加味して決定することができる。

【0051】本製法により得られる口腔内速崩壊性製剤は、低密度に成型後、加湿し乾燥することによって、空隙が大きく口中で高い崩壊性を得ることができるので、この点が重要となる。かかる密度を具体的に示すとすれば、約0.4～約1.3g/cm³であり、この範囲であれば、不都合はない。

【0052】加湿条件は、通常の湿度以上となる条件であれば、特に限定されないが、薬物と湿潤物質の混合物の成型物が全体的にしっとりとし湿り気を帯びるような条件、あるいは成型物内の湿潤物質の一部ないし全部が吸湿して湿り気を帯びるような条件であればよい。更には湿潤物質の一部または特定成分が潮解するような条件であってもよい。要するに、加湿・乾燥後の成型物の硬度が、加湿前よりも高くなるような条件を設定すればよく、作業性の面からは、湿度が高いほど所要時間が短縮できるので、この意味からエルダーの仮説〔一番ヶ瀬監修、新しい製剤学（広川書店）平成5年9月10日発行、96頁〕により算出される混合物の臨界相对湿度以上で、適宜、最適湿度を選択すればよい。

【0053】加湿は、加温下でもよく常温でもよく特に限定されないが、配合される薬物と湿潤物質の温度に対する影響を考慮して温度を設定すればよい。更に加湿手段は特に限定されず、既知の手段、例えば噴霧式加湿機、加温式加湿機（具体例をあげるとすれば、恒温恒湿機、タバイエスペックコーポレーション製）などの加湿機を使用すればよい。

【0054】最適な加湿条件は、混合物の見かけの臨界相对湿度によって異なるが、加湿条件を例示するとすれば、マンニトール／白糖の場合、例えば湿度が約70～100RH%、より好ましくは約80～100RH%、とりわけ好ましくは約90～100RH%程度であり、温度が約10～約70℃、より好ましくは約15～約5

10

0℃、とりわけ好ましくは約20～約30℃であるような条件があげられる。

【0055】乾燥は、加湿後の製剤の硬度上昇および水分除去のために実施するものであり、常温～加温下、常圧～減圧下に、適宜条件を組み合わせる実施することができる。

【0056】本製法において、薬物および添加物の粒子径は特に限定されないが、粒子径が小さい方が服用感に優れているので好ましい。

【0057】また、薬物が苦み、臭いなどの不快感が強い場合は、これらを隠蔽することもできるコーティング剤や矯味剤、矯臭剤で加工して使用することができる。これらのコーティング剤や矯味剤、矯臭剤ならびに加工方法は通常の技術分野で使用されているものであれば、何ら制限なく使用することができる。

【0058】本製剤の形状に際しては、どのような形状をも採用することができ、例えばタブレット型、楕円形、球形、角型など種々の形状に成型することができる。更に一定の形状に成型し、加湿、乾燥の後に粉碎して、顆粒、細粒、散剤とすることもできる。

【0059】本製剤の空隙率は、例えば約10～70%、より好ましくは約15～約65%、とりわけ好ましくは約20～約50%である。

【0060】また、上記（a）法の変法であるが、薬物処方成分を成型したのちアルコールで湿潤させ、該アルコールを除去することによっても同様の口腔内速崩壊性製剤を得ることができる。具体的には、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して一次成型し、成型物を排出する。続いて薬物処方成分を成型機に供給し、低密度に二次成型したのち、成型物をアルコールで湿潤させ、該アルコールを除去すればよい。

【0061】本方法において、アルコールとしては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールがあげられ、なかでもエタノールが好ましい。

【0062】薬物処方成分としては、薬物および上記アルコールに可溶性結合剤（アルコール可溶性結合剤）からなる混合物を用いるのが好ましく、かかる混合物は、必要に応じ常法により造粒されていてもよい。

【0063】アルコール可溶性結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースなどがあげられ、なかでもポリビニルピロリドンが好ましい。

【0064】また、上記の成分、すなわち薬物とアルコール可溶性結合剤以外に、製剤技術の分野で汎用される添加物を添加することができる。かかる添加物としては、前記の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤、香料、着色剤、甘味剤、矯味剤、溶解補助剤があげられ、とりわけ、上記（a）法における糖、糖アルコールが特に好ましい。これらの成分は、口腔内速崩壊性製剤における崩壊性と成型性を損なわない範囲であれば、

11

適宜、任意の量を単独あるいは混合して使用することができる。

【0065】アルコール可溶性結合剤の配合量は、特に限定されず、製剤の所望の崩壊性と硬度に応じて適宜決定できるが、あえて例示するとすれば、製剤中に約0.1～30重量%、好ましくは約1～10重量%である。

【0066】本方法により得られる製剤は、(a)法同様、成型後の密度が重要であり、かかる密度を具体的に例示すれば、約0.4～約1.3 g/cm³が適当である。

【0067】成型は(a)法と同様、低密度を維持しつつ所望の形状となるよう本発明の成型法により実施すればよい。

【0068】アルコールによる湿潤方法としては、特に限定されないが、成型物中のアルコール可溶性水溶性結合剤の一部ないし全てが湿り気を帯び、アルコール除去後の製剤硬度がアルコール湿潤前に比べ高くなるような条件であればよい。例えば、成型物をアルコール蒸気存在下に維持する、成型物にアルコールを噴霧する、成型物にアルコールを注加する、などの方法があげられる。

【0069】成型物をアルコール蒸気存在下に維持する場合には、アルコール蒸気で満たしたデシケータなどの中に成型物を一定時間保存すればよい。保存時間は、製剤の崩壊性、硬度に応じて適宜決定でき、一般に保存時間が長いほど硬度の高い製剤が得られる。

【0070】成型物にアルコールを噴霧する場合には、スプレーガンなど製剤機械において一般的に使用される噴霧装置を用いて行えばよい。その噴霧量は、成型物が崩壊してしまわない程度の範囲内で、目的とする製剤の崩壊性、硬度に応じて決定することができる。

【0071】成型物にアルコールを注加する場合には、一般的に使用される定量供給装置を用いて行えばよい。その注加量は、成型物が崩壊してしまわない程度の範囲内で、目的とする製剤の崩壊性、硬度に応じて決定することができる。

【0072】アルコールの除去は、アルコールを蒸発させて成型物から除去してやればよく、(a)法における乾燥と同様、常温～加温下、常圧～減圧下に、適宜条件を組み合わせる実施することができる。

【0073】次に(b)法について具体的に説明すると、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して一次成型し、成型物を排出したのち、湿潤した状態の薬物処方成分を成型機に供給し二次成型後、成型物を乾燥させることによって製造出来る。

【0074】湿潤した状態の薬物処方成分としては、薬物と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物であることが好ましい。

【0075】糖類としては、水溶性で薬物に対して悪影響(例えば、薬物の分解など)を及ぼさないものであれ

(7)

12

ば如何なるものでもよく、例えば、白糖、ブドウ糖、麦芽糖、果糖、乳糖などの単糖類もしくは少糖類、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、エリスリトールなどの糖アルコールなどが用いられる。これらの糖類は、単独、または二種以上を併用して用いてもよい。

【0076】糖類の好ましものとしては、例えば白糖、ブドウ糖、マルチトール、キシリトール、エリスリトールなどがある。

10 【0077】前記糖類の平均粒子径は、通常1～100 μm好ましくは10～80 μm、さらに好ましくは40～60 μm程度である。

【0078】薬物処方成分中の糖類の含有量は、薬物の種類によって異なるが、通常5～95重量%、好ましくは10～90重量%、さらに好ましくは20～80重量%程度である。

【0079】例えば、投与量の少ない薬物を用い、薬物処方成分中の薬物の含有量を0.1～10重量%とする場合には、糖類の含有量は、通常20～90重量%、好ましくは30～90重量%、さらに好ましくは50～90重量%程度である。

【0080】また、投与量の中程度の薬物を用い、薬物処方成分中の薬物の含有量を10～30重量%とする場合には、糖類の含有量は、通常20～90重量%、好ましくは30～80重量%、さらに好ましくは50～80重量%程度である。

【0081】さらに、投与量の多い薬物を用い、薬物処方成分中の薬物の含有量を30～70重量%とする場合には、糖類の含有量は、通常10～70重量%、好ましくは20～60重量%、さらに好ましくは30～50重量%程度である。

【0082】薬物処方成分中には、本方法の効果に支障のない限り、製剤の製造に一般に用いられる種々の製剤添加物を含んでいてもよい。

【0083】かかる添加物としては、前記の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤、香料、着色剤、甘味剤、矯味剤、溶解補助剤をあげられる。

【0084】これらの添加物は、1種または2種以上、例えば、薬物と糖類との混合時、水分添加時、練合時あるいはそれらの前後の工程で、適宜適量添加することができる。

【0085】薬物処方成分中の水分量は、薬物処方成分に含まれる糖類の粒子表面が湿る程度の量であればよい。本方法では、糖類粒子の表面が湿る程度の水分が添加されるため、成型し乾燥すると、糖類粒子同士が融着し、口腔内速崩壊性製剤として適度な空隙率および硬度を有する多孔性成型製剤が得られる。

【0086】水分の添加量は、薬物、糖類および添加物の種類や量によっても異なるが、通常、薬物処方成分中に0.1～10重量%、好ましくは0.3～10重量

50

(8)

13

%、より好ましくは0.5～8重量%、さらに好ましくは0.5～5重量%、最も好ましくは1～5重量%程度添加されていればよい。水分の添加量が少ないと、製剤強度が小さくなり、逆に多い場合は、成型時に薬効成分等が成型機（例えば、杵、臼、など）に付着し易く製造が困難となる。

【0087】より具体的には、例えば、薬物処方成分中に糖類としてキシリトールおよび／またはマルチトールを20～40重量%含む場合は、通常、水分が1～5重量%、好ましくは2～3重量%添加されていればよい。また、糖類として白糖および／またはブドウ糖を60～80重量%含む場合は、通常、水分が2～4重量%添加されていればよい。さらに、糖類としてエリスリトールを55～75重量%含む場合は、通常、水分が1～3重量%添加されていればよい。

【0088】水分の添加法は特に限定されず、一度に添加してもよく、また、滴下或いは噴霧して添加してもよい。

【0089】また、薬物と糖類などとの混合は、製剤の製造において一般に用いられる混合方法、例えば、混合、練合、篩過などにより行われる。具体的には、二重円錐混合機、流動層造粒機、高速攪拌造粒機、振動篩などを用いて混合することができる。

【0090】薬物、糖類および水を含む混合物は、成型する前に練合される。水分を含む混合物の練合には、製剤の製造手段として一般に用いられる方法を用いることができる。例えば、薬効成分と糖類等とを混合する際に用いられる上述の装置などを用いて練合できる。

【0091】成型は、本発明の成型法より実施することができ、具体的には、滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して一次成型し、成型物を排出したのち、湿った状態の薬物処方成分を成型機に供給し、二次成型すればよい。成型手段として圧縮成型法を用いる場合には、2～130kg/杵、好ましくは4～100kg/杵、より好ましくは6～40kg/杵程度で圧縮すればよい。成型時の温度は、糖類粒子が溶解又は溶融しない程度であり、通常室温（例えば20～30℃程度）、好ましくは約25℃である。

【0092】また、上述のように得られた成型物を、さらに乾燥するのが好ましい。乾燥は、例えば真空乾燥、凍結乾燥、自然乾燥など一般に製剤の製造において用いられるいずれの方法によっても行うことができる。

【0093】これらの成型製剤は、さらに、それが有する強度、溶解性に悪影響を与えない程度に、一般に被覆製剤の製造において用いられるコーティング法によって被覆されている。また、上述のように得られた成型物を、さらに乾燥するのが好ましい。乾燥は、例えば真空乾燥、凍結乾燥、自然乾燥など一般に製剤の製造において用いられるいずれの方法によっても行うことができる。

【0094】かくして得られる口腔内速崩壊性製剤は、多孔性構造を有している。ここで言う多孔性構造とは、通常空隙率が10～70%、好ましくは15～60%のものを意味する。そのため、本発明の錠剤は、口腔内で

14

の崩壊性および溶解性に優れ、さらに落下強度も強い。

【0095】以下、実験例および実施例によって、更に本発明を詳細に説明する。

【0096】

【実施例】

実験例1

マンニトール193重量部、塩酸イミダプリル5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下にポリビニルピロリドン2重量部を5%（w/w）水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、流動化剤として結晶セルロース（アビセルPH102：旭化成製）を用い、滑沢剤1重量部に対して流動化剤を2.3、4.9、19重量部の割合で混合し、混合比の異なる4種類の混合物を調製した。三層錠剤機（菊水製作所製、杵サイズ：直径10mm）を用い、第1の予備圧縮部位に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し（一次成型）、第2の予備圧縮部位には何も供給せず、主圧縮部位に薬物処方成分を供給（二次成型）し、連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は300mg/錠、硬度が9kgになるよう打錠した。

【0097】一次成型に滑沢剤と流動化剤との混合比が異なるいづれの混合物を用いて連続打錠した場合にも、二次成型物を100錠製錠して何ら打錠障害は発生しなかった。

【0098】実験例2

マレイン酸トリメブチン73重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5：信越化学製）2重量部、結晶セルロース25重量部を混合し、これを薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、流動化剤として結晶セルロース（アビセルPH102：旭化成製）を用い、滑沢剤1重量部に対して流動化剤を4.9重量部の割合で混合し、混合比の異なる2種類の混合物を調製した。実験例1と同様に、滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は250mg/錠、硬度が11kgになるよう打錠した。

【0099】一次成型に滑沢剤と流動化剤との混合比が異なるいづれの混合物を用いて連続打錠した場合にも、二次成型物を100錠製錠して何ら打錠障害は発生しなかった。

【0100】実験例3

滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを用い、流動化剤として結晶セルロース（アビセルPH102：旭化成製）、β-無水乳糖もしくは造粒乳糖（乳糖G：フロイント産業製）を用い、滑沢剤1重量部に対し流動化剤9重量部を混合し、それぞれ流動化剤の種類の異なる3種類の混合物を調製した。薬物処方成分としては、実験例

(9)

15

2で調製したものを用い、実験例1と同様に、滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は250mg/錠、硬度が11kgになるよう打錠した。

【0101】流動化剤の種類の異なるいづれの混合物を用いても、連続打錠中において何ら打錠障害なく製錠できた。

【0102】実施例1

塩酸イミダプリル5重量部、乳糖75重量部、ポリエチレングリコール（分子量6000）20重量部を混合後、ハイスピードミキサー（深江工業製）中で外浴温度80℃で加熱造粒し、薬物処方成分を調製した。また、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム15重量部と流動化剤として造粒乳糖（乳糖G：フロイント産業製）85重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。三層錠剤機（菊水製作所製、杵サイズ：直径7mm）を用い、第1の予備圧縮部位に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し（一次成型）、第2の予備圧縮部位には何も供給せず、主圧縮部位に薬物処方成分を供給（二次成型）し、連続打錠した。一次成型物は100mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は100mg/錠、硬度が4kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0103】実施例2

実施例1で調製した薬物処方成分、滑沢剤と流動化剤との混合物を複式錠剤機（畑鉄工所製、杵サイズ：直径7mm）を用いて打錠した。一方の圧縮部位に滑沢剤と流動化剤との混合物を供給し、もう一方の圧縮部位に薬物処方成分を供給し、連続打錠した。一次成型物は100mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は100mg/錠、硬度が4kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0104】実施例3

マンニトール175重量部、塩酸イミダプリル5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下に白糖20重量部を30%（w/w）水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸カルシウム20重量部と流動化剤としてマンニトール80重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。なお、マンニトールは、ローラーコンパクター及びロールグラニューレーターで乾式圧縮造粒したものを流動化剤として用いた。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が2kgになるよう打錠し、二次成型物は200mg/錠、硬度が5kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0105】実施例4

ナプロキセン100重量部、トウモロコシデンプン1

16

2、5重量部を混合し、ポリビニルピロリドン6重量部を8%（w/w）溶液（50%エタノール溶液）で加え、品川式混合機を用いて攪拌造粒し、得られた造粒顆粒にカルボキシメチルセルロースカルシウム6、5重量部を加え、薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム20重量部、含水二酸化ケイ素5重量部と流動化剤として白糖75重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は150mg/錠、硬度が3kgになるよう打錠し、二次成型物は125mg/錠、硬度が5kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0106】実施例5

フマル酸ビソプロロール5重量部、マンニトール87重量部を混合し、ポリエチレングリコール8重量部を10%（w/w）溶液（50%エタノール溶液）で加え、品川式混合機を用いて攪拌造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム10重量部、ステアリン酸5重量部と流動化剤としてリン酸カルシウム85重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は150mg/錠、硬度が4kgになるよう打錠し、二次成型物は100mg/錠、硬度が4kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0107】実施例6

塩酸イミダプリル5重量部、乳糖68重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下にポリエチレングリコール（分子量6000）7重量部を20%（w/w）溶液（50%エタノール溶液）で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸カルシウム5重量部、合成ケイ酸アルミウム5重量部と流動化剤としてクエン酸カルシウム90重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は150mg/錠、硬度が2kgになるよう打錠し、二次成型物は80mg/錠、硬度が3.5kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。

【0108】実施例7

マンニトール189重量部、塩酸イミダプリル5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下にポリビニルピロリドン6重量部を10%（w/w）水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸カルシウム10重量部と流動化剤としてβ-無水乳糖90重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑

(10)

17

沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は200mg/錠、硬度が0.5kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物を、25℃、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に5時間放置後、箱型乾燥器中(40℃)に3時間保持してエタノールを除去し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0109】実施例8

滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム25重量部と流動化剤として造粒乳糖(乳糖G:フロイント産業製)75重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。上記滑沢剤と流動化剤との混合物、実施例7で調製した薬物処方成分を、実施例1と同様に三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は180mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠し、二次成型物は200mg/錠、硬度1kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物は、25℃、90%RHの湿度下に5時間放置後、箱型乾燥器中(45℃)に5時間保持して乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0110】実施例9

マンニトール189重量部、フマル酸ビソプロロール5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下にポリビニルピロリドン6重量部を10%(w/w)水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。また、滑沢剤としてステアリン酸カルシウム10重量部と流動化剤としてβ-無水乳糖90重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を3層打錠機を用いて連続打錠した。一次成型物は200mg/錠、硬度が1.5kgになるよう打錠し、二次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物を、25℃、エタノール蒸気で満たしたデシケータ中に5時間放置後、箱型乾燥器中(40℃)で3時間保持してエタノールを除去し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0111】実施例10

滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム25重量部と流動化剤として造粒乳糖(乳糖G:フロイント産業製)75重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。上記滑沢剤と流動化剤との混合物、実施例9で調製した薬物処方成分を、実施例1と同様に三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は180mg/錠、硬度が2kgになるよう打錠し、二次成型物は200mg/錠、硬度が1kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物は、25℃、90%RHの湿度下に5時間放置後、

18

箱型乾燥器中(45℃)に5時間保持して乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0112】実施例11

マンニトール160重量部、(1-メチル-L-4,5-ジヒドロオロチル)-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下に白糖40重量部を30%(w/w)水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム10重量部、ステアリン酸カルシウム10重量部と流動化剤として結晶セルロース(アビスルPH102:旭化成製)80重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は180mg/錠、硬度が1.5kgになるよう打錠し、二次成型物は205mg/錠、硬度が0.4kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物は、25℃、82%RHの湿度下に一晚放置後、箱型乾燥器中(45℃)に5時間保持して乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0113】実施例12

マンニトール160重量部、ニセルゴリン5重量部を混合し、流動層造粒機中で流動下に白糖40重量部を25%(w/w)水溶液で噴霧して造粒し、得られた造粒顆粒を薬物処方成分とした。滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム10重量部、ステアリン酸カルシウム5重量部と流動化剤として結晶セルロース(アビスルPH102:旭化成製)85重量部を混合し、滑沢剤と流動化剤との混合物を調製した。実施例1と同様に上記滑沢剤と流動化剤との混合物、薬物処方成分を三層錠剤機を用いて連続打錠した。一次成型物は180mg/錠、硬度が3kgになるよう打錠し、二次成型物は205mg/錠、硬度が0.8kgになるよう打錠した。連続打錠中においても何ら打錠障害なく製錠できた。得られた二次成型物は、25℃、82%RHの湿度下に一晚放置後、箱型乾燥器中(45℃)に5時間保持して乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

【0114】

【発明の効果】本発明の方法によれば、滑沢剤と流動化剤とを混合して用いることにより、滑沢剤を安定して成型機へ供給することが可能になり、まずこの滑沢剤と流動化剤との混合物を成型機に供給して成型(一次成型)すると、一次成型物の排出後も滑沢剤が成型機内に付着残留しているため、一次成型後、続けて薬物処方成分を該成型機で成型(二次成型)すれば、成型物の成型機への付着などが生じることなく成型が可能となる。したがって、一次成型と二次成型を交互に行うことにより、薬物処方成分中に滑沢剤を添加しておかなくても効率よく連続的な成型が可能である。

【0115】また、本方法によれば、薬物処方成分中に

(11)

19

全く滑沢剤を含んでいなくても連続的な成型が可能であり、したがって、滑沢剤による成型物の崩壊・溶出の遅

20

延が皆無であることから、口腔内速崩壊性製剤の製造に本方法を適用すれば、極めて効果的である。